

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SI ANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **02243699 A**(43) Date of publication of application: **27.09.90**

(51) Int. Cl.

C07K 5/06**C07K 1/14****// A23L 1/236**(21) Application number: **01013541**(22) Date of filing: **23.01.89**(30) Priority: **03.10.88 JP 63249680**
03.10.88 JP 63249682(71) Applicant: **AJINOMOTO CO INC**(72) Inventor: **OOURA HARUTOSHI**
YAZAKI AKIHIKO
KISHIMOTO SHINICHI
NARUSE MASAYOSHI(54) **PREPARATION OF DRY CRYSTAL OF
ALPHA-L-ASPARTYL-L-PHENYLALANINE
METHYL ESTER HAVING IMPROVED
SOLUBILITY**

(57) Abstract:

PURPOSE: To industrially readily provide the subject crystal of IB type having good solubility by continuously air-drying the wet crystal of α -L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester having a specific water content with hot air having a specific temperature.

CONSTITUTION: α -L-Aspartyl-L-phenylalanine methyl ester (hereinafter referred to as aspartame) having a water content of 250wt.% is dried with hot air of 80-120°C, preferably 130-160°C, to a water content of 2-6wt.% to provide the objective crystal. It is preferable to

prepare the aspartame wet crystal as the raw material by a stationary crystallization method, since the objective crystal is effectively prepared because the crystal having a water content of 20-50wt.% is obtained only by the centrifugal separation of the crystal after the crystallization.

COPYRIGHT: (C)1990,JPO&Japio

⑫ 公開特許公報(A) 平2-243699

⑬ Int. Cl.³ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成2年(1990)9月27日
 C 07 K 5/06 A 8318-4H
 1/14
 // A 23 L 1/236 C 7823-4B
 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 溶解性の改善された α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン
 メチルエステル乾燥結晶の製造方法

⑯ 特 願 平1-13541

⑰ 出 願 平1(1989)1月23日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)10月3日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-249680

㉑ 発 明 者 大 浦 晴 壽 三重県四日市市大字日永1730 味の素株式会社東海工場内

㉒ 発 明 者 矢 崎 明 彦 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央
 研究所内

㉓ 発 明 者 岸 本 信 一 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央
 研究所内

㉔ 出 願 人 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目5番8号

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

溶解性の改善された α -L-アスパルチル
 -L-フェニルアラニンメチルエステル乾
 燥結晶の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. α -L-アスパルチル-L-フェニルアラ
 ニンメチルエステルの湿結晶を乾燥して、乾燥さ
 れた α -L-アスパルチル-L-フェニルアラ
 ニンメチルエステルを製造する方法において、水分
 含量が α -L-アスパルチル-L-フェニルアラ
 ニンメチルエステル湿結晶重量基準で50%以下
 の湿結晶を用い、80~200℃の熱風により水
 分含量約2~6%にまで連続的に通気乾燥するこ
 とを特徴とする α -L-アスパルチル-L-フェ
 ニルアラニンメチルエステル乾燥結晶の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、溶解性の改善された α -L-アス
 パルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル

(以下、アスパルテームと略記する。)乾燥結晶
 を製造する方法に関する。

(従来の技術)

アスパルテームは、高甘味度甘味料一般にみら
 れる苦味、後味が少なくさわやかな甘味質である
 ことから、低カロリー甘味料として広く普及して
 いるが、物性的には、水に対する分散、溶解性が
 低い点が指摘され、従来から、溶解性に優れたア
 スパルテームを得るために、賦形剤、崩壊剤を加
 えた顆粒化、発泡錠剤化等が検討されてきた。し
 かしながら、用途によっては賦形剤等の混在が問
 題となる場合も多く、高純度でしかも溶解性の良
 好なアスパルテームに対する要望は強い。

高純度を維持したままアスパルテームの溶解性
 を改善する試みとしては、スラリー状のアスパル
 テームを噴霧乾燥する方法(特公昭58-20588)、
 特定水分含量に加水したアスパルテームを造粒す
 る方法(特開昭59-95862)等が挙げられるが、ア
 スパルテーム結晶そのものの溶解性については、
 特開昭59-172444号における1。型晶が乾燥結晶

としての溶解性が良好である。

従って、アスパルテーム結晶そのものとしては、純粋なⅠ型結晶の工業的取得が望ましいが、効率的に高純度のⅠ型結晶を得る方法については未だ研究が不十分である。

〔発明が解決しようとする課題〕

賦形剤、発泡剤等の混在のない高純度のアスパルテームⅠ型結晶を製造するためには、本発明者らの研究によれば、アスパルテーム湿結晶を80℃以下の比較的低温で乾燥すればよいことが分っている。

しかしながら、アスパルテーム湿結晶を80℃以下の低温で乾燥しようとするれば長時間を要し、工業的に効率の良い乾燥法とはいえず、また、高純度でⅠ型結晶を得るためには、複雑な運転管理も要求される。従って、短時間で連続的に溶解性の優れたⅠ型結晶を工業的に製造するプロセスを開発することは、技術的にも経済的にも重要な課題である。

〔問題点を解決するための手段及び作用〕

更に冷却後固液分離することにより静置晶析アスパルテーム湿結晶が得られる。

静置晶析法により得られるアスパルテーム結晶は、微細な針状晶が束をなし、見かけ上、一つの結晶を形成する束状の結晶であり、固液分離において非常に良好な脱水性を示す。一方、本発明者らの検討によれば、アスパルテーム湿結晶を得るために、工業的に最も広く用いられている攪拌晶析（即ち、アスパルテーム溶液よりアスパルテームを冷却晶析する際、機械的攪拌等の強制流動を行ってスラリー状の母液-結晶混合物を得る工程より成り、得られたアスパルテーム結晶は針状晶である）。を行うと、伊過した湿結晶の水分含量は75%程度となり、遠心分離をしても50%強の水分量となる。従って、攪拌晶析により得たアスパルテーム湿結晶をそのまま気流乾燥機等に供給すると、乾燥機内壁への湿結晶の付着が避けられず、付着結晶の過乾燥、焦げが生じ、製品化工程での致命的な障害となる。更に、気流中での分散性が悪いため、大粒のダマが生成される割合が

本発明者らは、上記解決の課題につき鋭意研究を重ねた結果、アスパルテーム湿結晶の水分量を特定量以下に調整し、80～200℃の熱風を用いて連続的に通気乾燥することにより、溶解性の良好なⅠ型結晶のアスパルテームを工業的に容易に製造できるとの知見に到り、本発明を完成したものである。

本発明で用いるアスパルテーム湿結晶の種類、製法は特に限定されない。晶析方^{ジキ}についても、静置晶析、攪拌晶析のいずれも可能であるが、好ましくは静置晶析により得られる湿結晶を用いる。

静置晶析により、アスパルテーム湿結晶を得るには、特開昭58-177952号において開示されている晶析方法に従えばよく、具体的には、アスパルテーム溶液よりアスパルテームを冷却晶析する際、存在する溶液1ℓに対して、冷却後の析出固相が約10g以上となるように、機械的攪拌等の強制流動を与えることなく伝導伝熱により冷却し、擬似固相を生成させる工程より成る。擬似固相生成後はそのまま固液分離するか、又は、必要により

増加する。また、湿結晶と乾燥機にフィードする際、フィードスクリュウへの付着等により、定量供給に支障をきたし易い。これに対し、静置晶析によるアスパルテーム湿結晶は、遠心分離後そのまま（即ち、水分量は通常20～50%、更に脱水をする場合で10～20%程度）気流乾燥機にフィードしても、上記の如き問題を生じることなくスムーズに乾燥を行うことができ、高純度のアスパルテームⅠ型結晶を効率的に製造することができる。尚、アスパルテーム湿結晶には、湿結晶状態での造粒物（即ち、湿結晶をスクリーンから押出し処理する等により得られたもの）も含まれる。

本発明で用いる攪拌晶析によるアスパルテーム湿結晶は、アスパルテーム溶液よりアスパルテームを冷却晶析する際、工業的に一般的に行われる方法である溶液を機械的に攪拌する等してスラリー状の結晶母液-結晶混合物を冷却晶析し、次いで固液分離する方法により得られる。

攪拌晶析による場合、伊過した湿結晶の水分含

量は75%程度で、通常の遠心分離によると50%強の水分量であることから、更に長時間の遠心分離を行う等の強制的脱水手段によりアスパルテーム湿結晶の水分を重量基準で50%以下に調整する。尚、アスパルテーム湿結晶には、湿結晶状態での造粒物（即ち、湿結晶をスクリーンから押し出し処理する等により得られたもの）も含まれる。

本発明の方法において、連続的に通気乾燥を行う装置としては、気流乾燥機、マイクロドライヤー等、連続通気乾燥に通常用いられる乾燥機があり、これらの乾燥機の機種等は一切問わない。

本来アスパルテームは高温で乾燥すると、その一部が甘味のないジケトピペラジン誘導体化し易く全体的には甘味のロスとなる。本発明方法によれば、80～200℃、望ましくは130～160℃の高温の熱風を用いても、1分以内程度の短時間で乾燥が終了する連続通気乾燥を行うため、ジケトピペラジン誘導体への変化はほとんど無く、かつ、Ⅱ型晶の生成も少ない。従って、極めて効率よく安定的にアスパルテームⅠ型結晶を製造

することができる。尚、熱風温度が80℃より低い場合、乾燥に長時間を要し、逆に200℃より高い場合、Ⅱ型晶への転移を生じる割合が高まるので、いずれもⅠ型晶を工業的かつ安定に得るためには、好ましくない。

上記連続通気乾燥により、水分含量約2～6%のアスパルテーム乾燥結晶（Ⅰ型晶）を得る。得られたアスパルテームⅠ型晶は、アスパルテームⅡ型晶に比べ溶解性が良好で、とり扱い時の飛散性も少ない優れた粉体特性を有する。

次に、実施例により本発明を更に説明する。

（実施例）

実施例1

外套付きでかつ内部に冷却板を有する直径400mmのステンレス製品折装置に、アスパルテーム17.7kgを溶解した原料水溶液380L（55℃、アスパルテーム初期濃度4.4重量%）を張り込み、温度0℃の冷媒を外套及び冷却板に循環し、3時間かけて冷却した。約1時間経過後に溶液全体が擬似固相となった。この擬似固相アスパルテーム

結晶を冷却コイル、攪拌機を設備した受け槽に落下、解砕しスラリー化し更に冷却した（受け槽内で16℃から7℃まで冷却）。この様にして得られたスラリーを直径36インチの遠心分離機によって伊過、脱水を行ったところ、水分含量30%のアスパルテーム湿結晶が得られた。この様な静置品折法によって得られたアスパルテーム湿結晶を、スクリーフイーダーにより連続的にマイクロドライヤー（ホソカワミクロン製）に供給した。

（乾燥条件）

乾燥機入口熱風温度	135℃
乾燥機出口排風温度	104℃

乾燥後のⅠ型結晶の割合はⅠ型結晶とⅡ型結晶の粉末X線回折の特徴ピーク比より求めた。

（以下の実施例でも同様である。）

（乾燥結果）

水分含量	2.6%
Ⅰ型結晶割合	95%
ジケトピペラジン誘導体	0.05%以下

実施例2

実施例1と同様に静置品折法により得たアスパルテーム湿結晶（アスパルテーム湿結晶重量基準の水分含量30%）をスクリーフイーダーにより実施例1と同じマイクロドライヤーに供給し、下記の乾燥条件で通気乾燥した。

（乾燥条件）

乾燥機入口熱風温度	160℃
乾燥機出口排風温度	109℃

（乾燥結果）

水分含量	2.4%
Ⅰ型結晶割合	87%
ジケトピペラジン誘導体	0.05%以下

実施例3

アスパルテーム水溶液（55℃、アスパルテーム濃度4.4重量%）を冷却用外套、攪拌機付きのステンレス製品折缶で調製し、温度0℃の冷媒を外套に循環した。44℃でアスパルテームが起晶すると同時に攪拌を停止し、45分間無攪拌で結晶成長させた後、再び攪拌冷却により7℃まで冷却した。このスラリーを遠心分離機により伊過、

脱水したところ、アスパルテーム湿結晶重量基準の水分含量3.8%のアスパルテーム湿結晶が得られた。この湿結晶をマイクロドライヤー（ホソカワミクロン製）にスクリーフィダーを用いて連続的に供給した。

（乾燥条件）

乾燥機入口熱風温度 135℃

乾燥機出口排風温度 77℃

（乾燥結果）

水分含量 3.5%

I型結晶割合 94%

ジケトピペラジン誘導体 0.23%

実施例4

実施例3と同濃度のアスパルテーム溶液を、冷却用外套、攪拌機付きの晶析缶で調製（55℃）し、攪拌しながら温度0℃の冷媒を外套に循環し、7℃まで冷却晶析した。このスラリーを遠心分離機によって固液分離した後、1時間脱水したところ、水分含量4.6%のアスパルテーム湿結晶が得られた。このアスパルテーム湿結晶をスクリー

フィダーにより、実施例3と同じマイクロドライヤーに供給した。

（乾燥条件）

乾燥機入口熱風温度 159℃

乾燥機出口排風温度 87℃

（乾燥結果）

水分含量 2.7%

I型結晶割合 85%

ジケトピペラジン誘導体 0.82%

実施例5～7

実施例3と同一の方法、条件により得たアスパルテーム攪拌晶析スラリーを固液分離後、予備乾燥を行って、水分3.0%及び4.5%のアスパルテーム湿結晶を得た。

得られた湿結晶並びに比較例として水分6.0%のアスパルテーム攪拌晶析湿結晶をマイクロドライヤーを用い、第1表の条件により乾燥した。結果を第1表に示す。

第 1 表

		実施例5	実施例6	実施例7	比較例1	比較例2
条 件	熱風温度(℃)	160	135	135	160	160
	水分(%)	30	30	45	60	60
乾燥前水分(%)		28.4	28.4	39.2	58.6	58.6
乾燥後水分(%)		2.4	2.0	2.7	2.5	2.2
熱風温度(℃)	入口	160	135	135	160	160
	出口	90	90	90	90	90
フィード量(kg)		9.9	9.6	7.0	9.7	7.7
処 理 量(kg/h)		69.5	41.1	28.0	31.4	44.3
熱 風 量(m ³ /m)		15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
結 晶 型(I, %)		85	85	94	59	52

第1頁の続き

優先権主張 ◎昭63(1988)10月3日◎日本(JP)◎特願 昭63-249682

◎発 明 者 成 瀬 昌 芳 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央
研究所内